



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office

출 원 번 호 : 특허출원 2003년 제 0093342 호
Application Number 10-2003-0093342

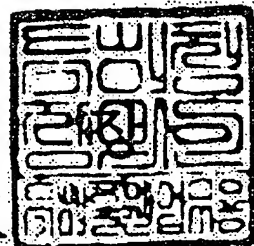
출 원 일 자 : 2003년 12월 18일
Date of Application DEC 18, 2003

출 원 인 : 동아제약주식회사
Applicant(s) DONG-A PHARM. CO., LTD.

2005 년 04 월 07 일

특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

| | |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 【서류명】 | 특허출원서 |
| 【권리구분】 | 특허 |
| 【수신처】 | 특허청장 |
| 【제출일자】 | 2003. 12. 18 |
| 【발명의 국문명칭】 | 신규한 옥사졸리디논 유도체, 그의 제조방법 및 이를 유효 성분으로 하는 항생제용 약학 조성물 |
| 【발명의 영문명칭】 | Novel oxazolidinone derivatives, a process for the preparation thereof and pharmaceutical composition comprising the same for antibiotics |
| 【출원인】 | |
| 【명칭】 | 동아제약 주식회사 |
| 【출원인코드】 | 1-1998-000906-1 |
| 【대리인】 | |
| 【성명】 | 이원희 |
| 【대리인코드】 | 9-1998-000385-9 |
| 【포괄위임등록번호】 | 1999-012838-7 |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 이재걸 |
| 【성명의 영문표기】 | RHEE, Jae Keol |
| 【주민등록번호】 | 540211-1120913 |
| 【우편번호】 | 442-372 |
| 【주소】 | 경기도 수원시 팔달구 매탄2동 한국1차아파트 102-701 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 임원빈 |
| 【성명의 영문표기】 | IM, Weon Bin |
| 【주민등록번호】 | 640810-1069511 |

| | |
|-------------------|-------------------------------------------------|
| 【우편번호】 | 449-526 |
| 【주소】 | 경기도 용인시 상현동 현대아파트 502동 204호 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 조종환 |
| 【성명의 영문표기】 | CH0,Chong Hwan |
| 【주민등록번호】 | 640515-1545411 |
| 【우편번호】 | 449-903 |
| 【주소】 | 경기도 용인시 기흥읍 구갈리 신성아파트 A동 301호 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 최성학 |
| 【성명의 영문표기】 | CH01,Sung Hak |
| 【주민등록번호】 | 680216-1067029 |
| 【우편번호】 | 463-020 |
| 【주소】 | 경기도 성남시 분당구 수내동 한양아파트 517동 402호 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 이태호 |
| 【성명의 영문표기】 | LEE,Tae Ho |
| 【주민등록번호】 | 700826-1094611 |
| 【우편번호】 | 449-020 |
| 【주소】 | 경기도 용인시 김량장동 주공2단지 206동 1102호 |
| 【국적】 | KR |
| 【취지】 | 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대 리인 회 (인) |

이원

【수수료】

【기본출원료】 20 면 29,000 원

【가산출원료】 57 면 57,000 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 0 항 0 원

【합계】 86,000 원

【첨부서류】 1.요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 신규한 옥사졸리디논 유도체, 그의 제조방법 및 이를 유효성분으로 하는 항생제용 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 옥사졸리디논 유도체는 내성균에 대한 항균 스펙트럼이 넓고, 독성이 낮으며, 옥사졸리디논 유도체중 히드록시기를 포함하는 화합물은 아미노산 또는 포스페이트를 이용하여 프로드럭화한 경우 물에 대한 용해도가 매우 우수하다.

또한, 본 발명의 옥사졸리디논 유도체는 그람양성 호기성 박테리아, 혐기성 미생물, 항산성 미생물들을 포함한 각종 사람 및 동물 병원균에 강한 항균효과를 나타낸다.

따라서, 본 발명의 조성물은 항생제로 유용하게 사용될 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

신규한 옥사졸리디논 유도체, 그의 제조방법 및 이를 유효성분으로 하는 항생제용 약학 조성물{Novel oxazolidinone derivatives, a process for the preparation thereof and pharmaceutical composition comprising the same for antibiotics}

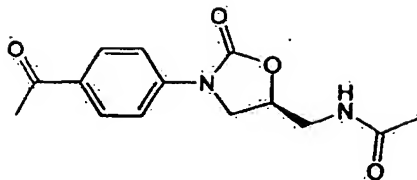
【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 신규한 옥사졸리디논 유도체, 그의 제조방법 및 이를 유효성분으로 하는 항생제용 약학 조성물에 관한 것이다.
- <2> 옥사졸리디논(oxazolidinone) 화합물은 발효 산물이 아닌 경구 투여가 가능한 새로운 합성 항생제로서 다양한 구조의 유도체가 알려져 있다. 예를 들면 하나 또는 두개의 치환기를 가진 3-페닐-2-옥사졸리디논 유도체는 미국특허 제 4,948,801호, 제 4,461,773호, 제 4,340,606호, 제 4,476,136호, 제 4,250,318호, 제 4,128,654호에 기술되어 있으며, 하기 화학식 2로 표시되는 3-[(모노치환된)페닐]-2-옥사졸리디논 유도체들은 유럽특허 EP 0312000, *J. Med. Chem.* 32, 1673(1989), *J. Med. Chem.* 33, 2569 (1990), *Tetrahedron*. 45,123(1989) 등에 언급되어 있다.

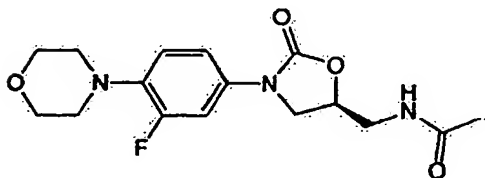
【화학식 2】



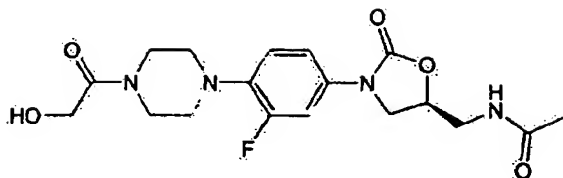
<4> 또한 파마시아 앤 업존(Pharmacia & Upjohn)에서는 하기 화학식 3 및 화학식 4의 옥사졸리디논 유도체를 합성하였으며(국제특허출원 WO 93/23384, WO 95/14684, WO 95/07271), 화학식 3의 화합물은 최초의 옥사졸리디논계 항생제로서 미국 식품 의약품국(FDA, Food and Drug Administration)의 허가를 얻어 지복스(Zyvox)라는 이름으로 경구 및 주사제로 발매되었다.

<5> 그러나 종래 합성된 옥사졸리디논 화합물들은 항균 스펙트럼이 광범위하지 못하고 독성이 있을 뿐만 아니라 생체내(*in vivo*)에서 그 치료효과가 감소하는 단점을 가지고 있고, 지복스의 경우 물에 대한 용해도가 약 3mg/ml 로서 충분하지 못하므로 주사제로서는 제한적인 방법으로만 사용할 수 있다.

【화학식 3】



【화학식 4】



<8> 또한 WO 93/09103에는 페닐기의 4번 위치에 피리딘을 포함한 싸이아졸, 인돌, 옥사졸, 퀴놀 등과 같은 헤테로고리를 갖는 페닐 옥사졸리디논 유도체가 알려져 있으나, 헤테로고리의 치환기들이 단순한 알킬기 또는 아미노기에 그치고 약효 또한 충분히 뛰어나지 않은 것으로 알려져 있다.

<9> 상기 문제점을 해결하기 위하여 WO 01/94342에서는 페닐기의 4번 위치에 다양한 피리딘 또는 페닐 유도체를 갖는 페닐 옥사졸리디논 유도체를 합성하였고, 상기 합성된 화합물들의 항균력을 측정한 결과 그 항균 스펙트럼이 넓고, 항균효과도 탁월함을 확인하였다. 그러나, 옥사졸리디논 페닐기의 4번 위치에 다양한 피리딘 유도체를 갖는 옥사졸리디논 화합물들은 지복스에 비해 그 항균 스펙트럼이 넓고 항균효과 또한 탁월하지만, 대부분 물에 대한 용해도가 $30\mu\text{g/ml}$ 이하로서 주사제로서는 개발이 불가능하다.

10> 이에 본 발명자들은 기존의 항생제보다 우수한 항균력을 갖는 항생제를 개발하기 위하여 새로운 옥사졸리디논 유도체를 합성함과 동시에, 구조내에 히드록시기

를 포함하는 옥사졸리디논 유도체에 아미노산 또는 포스페이트를 반응시켜 프로드럭화(prodrug)된 화합물을 합성하였다. 또한 프로드럭화된 옥사졸리디논 유도체의 아미노산의 아민기를 이용하여 유기산 또는 무기산으로 용이하게 염화시킨 물질, 및 포스페이트의 히드록시기를 나트륨 또는 칼륨을 이용하여 염화시킨 물질을 합성하였다. 이러한 옥사졸리디논 유도체의 항균효과가 우수하고, 프로드럭화된 옥사졸리디논 유도체의 용해도가 크게 향상됨을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

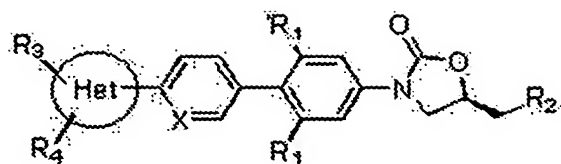
【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- 11> 본 발명은 신규한 옥사졸리디논 유도체를 제공하고자 한다.
- 12> 또한, 본 발명은 신규한 옥사졸리디논 유도체의 제조방법을 제공하고자 한다.
- 13> 또한, 본 발명은 신규한 옥사졸리디논 유도체를 유효성분으로 하는 항생제용 약학 조성물을 제공하고자 한다.

【발명의 구성】

- 14> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 옥사졸리디논 유도체를 제공한다.

【화학식 1】



- 16> (X는 탄소 또는 질소이고,
- 17> R_1, R_1' 은 각각 수소 또는 불소이고,
- 18> R_2 는 $-NR_5R_6$; $-OR_7$; 트리아졸 또는 불소이며,
- 19> R_5 와 R_6 는 서로 같거나 또는 다르며, 수소; $C_1 \sim C_4$ 의 알킬; 아세틸기이고,
- 20> R_7 은 수소; $C_1 \sim C_3$ 의 알킬; 아실화된 아미노산; 알킬포스페이트; 포스페이트 금속염이다.
- 21> 상기 R_7 이 아실화된 아미노산인 경우 아미노산은 알라닌, 글리신, 프롤린, 이소류이신, 류이신, 페닐알라닌, β -알라닌, 발린이다.
- 22> Het는 헤테로고리 또는 헤테로아로마틱고리로서, 피롤, 퓨란, 피페라진, 피페리딘, 이미다졸, 1,2,4-트리아졸, 1,2,3-트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 피롤리딘, 옥사졸, 이소옥사졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피리미딘, 싸이아졸 또는 피라진고리 이다.
- 23> R_3 와 R_4 는 서로 같거나 또는 다르며, 수소; 시아노기로 치환된 또는 치환되

지 않은 C₁~C₄의 알킬; -(CH₂)_m-OR₇ (이때 m은 0~4의 정수이다); 케톤이다.)

24> 상기 화학식 1로 표시되는 본 발명의 옥사졸리디논 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산 (free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 젖산, 말레인산, 우마린산, 글루콘산, 메탄술폰산, 글리콘산, 숙신산, 4-톨루엔술폰산, 트리플로로아세트산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 또는 아스파르트산 등을 사용할 수 있다.

25> 본 발명의 옥사졸리디논 유도체 중 바람직한 화합물은 구체적으로 하기와 같으며, 구조식은 표 1에 나타낸다.

26> 1) (S)-[N-3-(4-(2-(2-옥소-4-글리실옥시메틸피롤리딘-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산

27> 2) (S)-[N-3-(4-(2-(4-글리실옥시메틸-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산

28> 3) (S)-[N-3-(4-(2-(5-글리실옥시메틸이소옥사졸-3-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산

29> 4) (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온

30> 5) (S)-[N-3-(4-(2-(2-옥소-3-글리실옥시피롤리딘-1-일)피리딘-5-일)-3-플로

로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산

31> 6)(S)-[N-3-(4-(2-(5-글리실옥시메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘-5-일)-

3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산

32> 7) (S)-[N-3-(4-(2-(5-글리실옥시메틸-4,5-디히드로이소옥사졸-3-일)피리딘-

5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산

33> 8)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-

[1,2,3]트리아졸-2-일메틸 옥사졸리딘-2-온

34> 9)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-

[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온

35> 10)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드

록시메틸 옥사졸리딘-2-온

36> 11)(S)-[N-3-(4-(4-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-2-옥소-

5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드

37> 12)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리

실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

38> 13)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페

닐)-5-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온

39> 14)(R)-3-(4-(2-[1,2,4]트리아졸-1-일피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-

[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온

10> 15)(S)-[N-3-(4-(2-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-
2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드

11> 16)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페
닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온

12> 17)(R)-3-(4-(2-[1,2,4]트리아졸-1-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록
시메틸 옥사졸리딘-2-온

13> 18)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-플로
로메틸 옥사졸리딘-2-온

14> 19)(S)-3-(4-(2-이미다졸-1-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-아미노메틸 옥
사졸리딘-2-온 히드로클로라이드

15> 20)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-발
릴옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

16> 21)(R)-3-(4-(4-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-히드록시메
틸 옥사졸리딘-2-온

17> 22)(R)-3-(4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리실
옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

18> 23)(R)-3-(4-(4-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-글리실옥시
메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

- 19> 24)(R)-3-(4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록
시메틸 옥사졸리딘-2-온
- 50> 25)(S)-[N-3-(4-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥
소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드
- 51> 26)(S)-[N-3-(4-(4-(4(S)-히드록시메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)페닐)-3-
플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드
- 52> 27)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페
닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산
- 53> 28)(S)-[N-3-(4-(4-(4-히드록시메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-
2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드
- 54> 29)(R)-3-(4-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록
시메틸 옥사졸리딘-2-온
- 55> 30)(S)-[N-3-(4-(4-(4-글리실옥시메틸사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-
2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산
- 56> 31)(S)-[N-3-(4-(4-(4-시아노메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-2-옥
소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드
- 57> 32)(R)-3-(4-(4-(4-시아노메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-히드록
시메틸 옥사졸리딘-2-온
- 58> 33)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-메톡

시메틸 옥사졸리딘-2-온

59> 34)(R)-3-(4-(4-(4-시아노메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-글리실

옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

50> 35)(R)-3-(4-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리실

옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

51> 36) (R)-3-(4-(4-(4-히드록시메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-

[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온

52> 37)(R)-3-(4-(4-(4-글리실옥시메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-

[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

53> 38)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3,5-디플로로페닐)-5-

히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온

54> 39)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3,5-디플로

로페닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온

55> 40)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-N,N-

디메틸아미노메틸 옥사졸리딘-2-온

56> 41)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-N-메

틸아미노메틸 옥사졸리딘-2-온

57> 42)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-알

라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

- 58> 43)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-발
릴옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드
- 59> 44)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-알
라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드
- 70> 45)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리
실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드
- 71> 46)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-프
롤리닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산
- 72> 47)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-프
롤리닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드
- 73> 48)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페
닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드
- 74> 49)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(β-
알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산
- 75> 50)(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(β-
알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드
- 76> 51)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페
닐)-5-(L-알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산
- 77> 52)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페

닐)-5-(L-알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

78> 53)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페

닐)-5-(L-발릴옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

79> 54)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페

닐)-5-(L-발릴옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

30> 55)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페

닐)-5-(L-프롤리닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

31> 56)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페

닐)-5-(L-프롤리닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

32> 57)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페

닐)-5-(β -알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

33> 58)(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페

닐)-5-(β -알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

34> 59)(R)-[3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-

5-옥사졸리딘일]메틸 디소듐포스페이트

35> 60) (R)-[3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페

닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 디소듐포스페이트

【표 1】

| 화합물 | 구조 | 화합물 | 구조 |
|-----|----|-----|----|
| 1 | | 11 | |
| 2 | | 12 | |
| 3 | | 13 | |
| 4 | | 14 | |
| 5 | | 15 | |
| 6 | | 16 | |
| 7 | | 17 | |
| 8 | | 18 | |
| 9 | | 19 | |
| 10 | | 20 | |

| 번호 | 구조 | 번호 | 구조 |
|----|----|----|----|
| 21 | | 31 | |
| 22 | | 32 | |
| 23 | | 33 | |
| 24 | | 34 | |
| 25 | | 35 | |
| 26 | | 36 | |
| 27 | | 37 | |
| 28 | | 38 | |
| 29 | | 39 | |
| 30 | | 40 | |

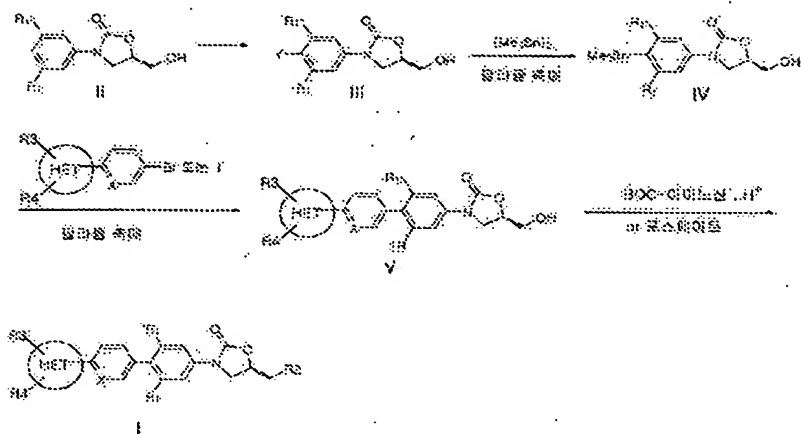
| 화합물 | 구조 | 화합물 | 구조 |
|-----|----|-----|----|
| 41 | | 42 | |
| 43 | | 44 | |
| 45 | | 46 | |
| 47 | | 48 | |
| 49 | | 50 | |
| 51 | | 52 | |
| 53 | | 54 | |
| 55 | | 56 | |
| 57 | | 58 | |
| 59 | | 60 | |

Ac: 아세틸

TfOH: 트리플루로아세트산

39> 또한, 본 발명은 하기 반응식 1로 표시되는 화학식 1의 옥사졸리디논 유도체의 제조방법을 제공한다.

【반응식 1】



41> (상기 반응식에서 X, R₁, R₁', R₂, R₃, R₄는 화학식 1에서 정의한 바와 같으며, Y는 할로젠 원소이다.)

42> 본 발명의 옥사졸리디논 유도체의 제조방법은

43> 1) 히드록시메틸옥사졸리디논 유도체(II)의 페닐기에 할로젠 원소를 도입하여 유도체(III)을 제조하는 단계(제 1단계);

44> 2) 상기 제 1단계에서 제조된 유도체(III)을 스테닐화시켜 유도체(IV)를 얻는 단계(제 2단계);

45> 3) 유도체(IV)와 브롬 또는 요오드로 치환된 피리딘 또는 페닐 유도체를 반응시켜 피리딘 또는 페닐 고리를 포함하는 옥사졸리디논 유도체(V)를 얻는 단계

(제 3단계); 및

- 36> 4) 유도체(V)를 보호기로 보호된 아미노산 또는 포스페이트를 반응시킨 후, 산과 반응시켜 보호기를 제거하고 염(salt)화된 화학식 1의 화합물(I)을 얻는 단계 (제 4단계)로 이루어진다.
- 37> 상기 반응식 1에서 출발물질로 사용되는 히드록시메틸옥사졸리디논 유도체(II)는 공지된 방법으로 간단히 합성할 수 있다. 예를 들면, 아닐린의 아민기에 벤질옥시카보닐기(Cbz, Benzyloxycarbonyl)를 도입한 다음 글리시딜부티레이트와 강염기 하에서 반응시켜 얻을 수 있다. 강염기는 *n*-부틸리튬, *sec*-부틸리튬 또는 *tert*-부틸리튬을 사용하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 *n*-부틸리튬을 사용하는 것이다. 또한 상기 반응은 질소 하에 반응온도 -78°C 에서 실시하는 것이 바람직하다.
- 38> 제 1단계에서는, 유도체(II)의 페닐기의 4번 위치에 할로젠화 반응시키는 단계로, 페닐기에 치환될 할로젠은 요오드가 바람직하다. 요오드화 반응은 아이오딘 모노클로라이드(ICl), 또는 트리플로로아세트산 은염(CF_3COOAg)과 요오드 존재 하에서 반응시키는 것이 바람직하다. 반응은 상온에서 실시하는 것이 바람직하다.
- 39> 제 2단계에서는, 유도체(III)을 팔라듐 촉매 하에 헥사메틸디틴과 반응시켜 요오드기가 트리메틸스테닐기로 치환된 화합물(IV)을 얻을 수 있다. 팔라듐 촉매로는 디클로로비스트리페닐포스핀팔라듐(II) 또는 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0)을 사용할 수 있다. 반응용매로는 1,4-디옥산, 디메틸포름아마이드, 테트라

하이드로푸란 등을 사용할 수 있고, 반응온도는 90~120℃에서 실시하는 것이 바람직하다.

10> 제 3단계에서는, 페닐 또는 피리딘에 헤테로 고리가 치환된 물질과 유도체 (IV)를 팔라듐 촉매하에서 반응시켜 유도체(V)를 얻을 수 있다. 이때 사용되는 팔라듐 촉매로는 제 2단계에서 사용된 촉매를 사용할 수 있으며, 반응용매로는 디메틸포름아마이드 또는 1-메틸-2-피롤리돈 등을 사용할 수 있고, 반응온도는 100~120℃에서 실시하는 것이 바람직하다.

11> 제 4단계에서는, 유도체(V)로 표시되는 옥사졸리디논 화합물들을 아미노기가 t-부틸옥시카보닐기로 보호된 아미노산과 디시클로헥실카보디이미드, 4-디메틸아미노피리딘과 반응시켜서 아미노산이 도입된 화학식 1의 옥사졸리디논 유도체(I)를 얻는다. 이때 사용되는 아미노산은 알라닌, 글리신, 프롤린, 이소류이신, 루이신, 페닐알라닌, β-알라닌, 발린등이 사용될 수 있으며, 반응용매로는 디메틸포름아마이드 또는 1-메틸-2-피롤리돈 등을 사용할 수 있고, 반응은 실온에서 5시간 이상 교반하는 것이 바람직하다.

12> 상기 물질을 트리플로로아세트산과 같은 강산과 반응시켜서 보호기를 제거하고 용매를 제거한 후 재결정하면 화학식 1의 염(salt)화된 옥사졸리디논 유도체를 얻을 수 있다. 반응용매로는 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 사염화탄소등을 사용할 수 있고, 반응은 실온에서 2시간 이상 교반하는 것이 바람직하다.

13> 상기와 유사한 방법으로 화학식 1의 R₃ 또는 R₄에 아미노산을 이용한 염

(salt)화된 물질도 얻을 수 있다. 이때 사용되는 출발물질중 하나인 (S)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드는 공지된 물질이며, 그 제조방법은 WO 0194342에 자세히 기술되어있다.

14> 또한, 본 발명은 화학식 1의 옥사졸리디논 유도체를 유효성분으로 하는 항생제용 약학 조성물을 제공한다.

15> 본 발명의 옥사졸리디논 유도체는 메티실린에 내성을 가지는 스타필로코커스 아우레우스(MRSA, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)와 반코마이신에 내성을 가지는 엔테로코카이(VRE, vancomycin resistant *Enterococci*)에 대하여, 낮은 농도에서 우수한 항균활성을 나타내며, 항균 스펙트럼이 넓고, 일부 화합물들은 생체내(*in vivo*) 효과도 탁월하다.

16> 또한, 본 발명의 화합물은 기존 항생제에 내성을 가지는 스타필로코카이(*Staphylococci*), 엔테로코카이(*Enterococci*), 스트렙토코카이(*Streptococci*)와 같은 그람양성 호기성 박테리아 뿐만 아니라, 박테로이데스 종(*Bacteroides*), 클로스티리디아 종(*Clostridia*)과 같은 혐기성 미생물과 마이코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*) 등의 마이코박테리움 종(*Mycobacterium*)과 같은 항산성 미생물들을 포함한 각종 사람 및 동물 병원균에 강한 항균효과를 나타낸다.

17> 또한, 본 발명의 옥사졸리디논 유도체들 중 히드록시기를 포함하는 화합물들은 아미노산을 이용하여 프로드럭화한 경우, 프로드럭화하기 전의 화합물은 물에

대한 용해도가 10 μ g/ml(화합물 10)인데 반해 프로드럭화한 화합물의 용해도는 28mg/ml(화합물 12)와 50mg/ml(화합물 42) 이상으로 크게 향상된다. 이러한 프로드럭 화합물들은 물 또는 산성용액 하에서는 안정하며, 혈액 속에서는 에스테라제와 포스파타제 효소에 의해 빠르게 원체인 히드록시메틸 화합물로 전환되므로 경구 및 주사제로서의 개발이 용이하다.

18> 본 발명의 조성물은 상기 옥사졸리디논 유도체에 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.

19> 본 발명의 조성물은, 투여를 위해서 상기 기재한 유효성분 이외에 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함하여 제조할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 더 나아가 당분야의 적절한 방법으로 또는 Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

10> 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 비경구 투여(예를 들어 정맥 내,

피하, 복강 내 또는 국소에 적용)하거나 경구 투여할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 일일 투여량은 옥사졸리디논 유도체가 약 10~25mg/kg 이고, 바람직하게는 13~20mg/kg 이며, 하루 일회 내지 수회에 나누어 투여하는 것이 더욱 바람직하다.

11> 본 발명의 옥사졸리디논 유도체를 마우스에 경구 투여하여 독성 실험을 수행한 결과, 옥사졸리디논 유도체의 50% 치사량(LD₅₀)은 적어도 1g/kg 이상인 것으로 나타나 안전한 물질로 판단된다.

12> 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

13> **제조예 1 : N-카보벤질옥시-3-플로로아닐린의 제조**

14> 3-플로로아닐린 100g을 1L의 테트라하이드로퓨란(Tetrahydrofuran, THF)에 용해시키고 탄산수소나트륨(NaHCO₃) 150g(1.8mol)을 첨가한 후 0℃로 냉각시킨 다음 상기 용액에 카보벤질옥시 클로라이드(CbzCl, *N*-carbobenzyloxy chloride) 154mℓ를 천천히 가하였다. 상기 반응 혼합물은 0℃를 유지시키면서 2시간 동안 교반시킨 다음 에틸아세테이트 0.5L를 가하여 추출하였다. 추출된 유기층은 소금물로 세척하고

무수 황산마그네슘(MgSO₄)으로 탈수한 후 감압농축하였다. 잔유물은 *n*-헥산으로 2번 세척하여 백색결정 132g(85%)의 표제 화합물을 얻었다.

15> **제조예 2 : (R)-[N-3-(3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올의 제조**
(II)

16> 상기 제조예 1에서 얻은 N-카보벤질옥시-3-플로로아닐린 132g을 1.3L의 테트라하이드로퓨란에 용해시키고 -78℃로 냉각시켰다. 질소 하에 *n*-부틸리튬(*n*-BuLi, 1.6M /*n*-헥산) 370ml를 천천히 가한 다음 약 10분간 교반시켰다. 상기 용액에 (R)-(-)-글리시딜부티레이트 84ml를 천천히 가하고 반응혼합물을 동일 온도에서 2시간 교반시킨 후 상온에서 24시간 반응시켰다. 반응이 완결된 후 상온에서 반응용액에 암모늄 클로라이드(NH₄Cl) 용액을 가한 후 에틸아세테이트(0.5L)로 추출하였다. 추출된 유기층은 소금물로 세척한 다음 무수 황산마그네슘으로 탈수하고 감압 증류하였다. 잔유물은 에틸아세테이트(100ml)로 용해시킨 후 *n*-헥산을 가하여 백색결정을 얻었다. 상기 백색 결정을 걸러내어 원하는 표제 화합물 80g(70%)을 얻었다.

17> ¹H NMR(DMSO-d₆) 7.85(t, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.23(dd, 1H), 4.69(m, 1H), 4.02(t, 1H), 3.80(dd, 1H), 3.60(br dd, 2H).

18> **제조예 3 : (R)-[N-3-(4-아이오도-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메**

탄올의 제조(III)

19> 상기 제조예 2에서 얻은 (R)-[N-3-(3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올 30g을 아세토니트릴(300ml)에 녹인 후 트리플로로아세트산 은염(CF₃COOAg) 46g과 요오드 43g을 가한 후 하루동안 실온에서 교반하였다. 반응액에 물을 가한 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출한 유기층을 소금물로 세척하고 탈수하였다. 여과 후 잔유물을 감압 농축한 후 건조하여 표제 화합물 44g(94%)을 얻었다.

20> ¹H NMR(DMSO-d₆) 7.77(t, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.20(dd, 1H), 5.20(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.07(t, 1H), 3.80(m, 1H), 3.67(m, 2H), 3.56(m, 3H)

21> **제조예 4 : (R)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올의 제조(IV)**

22> 상기 제조예 3에서 얻은 (R)-[N-3-(4-아이오도-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올 50g을 1,4-디옥산 660ml에 녹이고 헥사메틸디틴((Me₃Sn)₂) 52g과 디클로로비스트리페닐포스핀팔라듐(II) 9.3g을 가한 후 2시간 동안 환류하였다. 셀라이트(celite)를 사용하여 여과한 후 감압 농축하고 잔유물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 45g을 분리하였다.

23> **제조예 5 : 2-시아노-5-부로모피리딘의 제조**

24> 2,5-디브로모피리딘 100g을 디메틸포름아마이드(DMF) 1L에 녹이고 실온에서
커피시아나이드 32g과 소듐시아나이드 17.8g을 가한 후 7시간동안 150℃에서 교반
하였다. 실온까지 식힌 후 반응물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출한 다음 유
기층은 소금물로 세척하였다. 상기 유기층을 탈수, 여과, 감압 농축하여 표제 화합
물 54g(70%)을 얻었다.

25> ^1H NMR(CDCl_3) 8.76(s, 1H), 7.98(dd, 1H), 7.58(dd, 1H)

26> **제조예 6 : (테트라졸-5-일)-5-브로모피리딘의 제조**

27> 상기 제조예 5에서 얻은 2-시아노-5-브로모피리딘 10g을 디메틸포름아마이드
100ml에 녹이고 실온에서 소듐아자이드 5.33g과 암모늄클로라이드 4.4g을 가한 후
3시간동안 110℃에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 가한 후 에틸아세테이
트로 추출하고 추출된 유기층은 소금물로 세척한 후 탈수 및 여과하고 감압 농축하
여 표제 화합물 10.5g(85%)을 얻었다.

28> **제조예 7 : (1-메틸테트라졸-5-일)-5-브로모피리딘의 제조**

29> 상기 제조예 6에서 얻은 (테트라졸-5-일)-5-브로모피리딘 10.5g을 디메틸포
름아마이드 100ml에 녹이고 소듐히드록사이드 6.5g을 가한 후 아이오도메탄 9.3g을
0℃에서 천천히 가하였다. 실온에서 6시간 교반한 후 반응액을 6N HCl 수용액으로
3회 추출하였다. 수층을 수산화나트륨으로 중성화시키고 에틸아세테이트로 추출한 다

음 유기층은 소금물로 세척하였다. 상기 유기층을 탈수, 여과, 감압 농축하여 표제 화합물 7g(63%)을 얻었다.

30> $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.80(t, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.98(dd, 1H), 4.42(s, 3H)

31> **제조예 8 : 2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)-5-브로모피리딘의 제조**

32> 상기 제조예 6에서 얻은 (테트라졸-5-일)-5-브로모피리딘 8.6g을 아세트산하이드라이드 130mℓ에 녹이고 피리딘 15mℓ를 가한 후 3시간 동안 환류하였다. 반응액에 에틸아세테이트를 넣고 유기층을 물과 소금물로 세척하였다. 상기 유기층을 탈수, 여과, 감압 농축하여 표제 화합물 7.3g(80%)을 얻었다.

33> $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.99(t, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.27(dd, 1H), 1.83(s, 3H)

34> **제조예 9 : 2-([1,2,3]트리아졸-1-일)-5-브로모피리딘 및 2-([1,2,3]트리아졸-2-일)-5-브로모피리딘의 제조**

35> 2,5-디브로모피리딘 20g을 1-메틸-2-피롤리돈 200mℓ에 녹이고 포타슘카보네이트 35g를 가한 후 10시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응액에 에틸아세테이트를 넣고 유기층을 물과 소금물로 세척하였다. 상기 유기층을 탈수, 여과, 감압 농축하여 표제 화합물중 2-([1,2,3]트리아졸-1-일)-5-브로모피리딘 6g, 2-([1,2,3]트리아졸-2-일)-5-브로모피리딘 4g을 얻었다.

36> 1) 2-([1,2,3]트리아졸-1-일)-5-브로모피리딘

37> $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.53(dd, 2H), 8.10(d, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.82(s, 1H)

38> 2) 2-([1,2,3]트리아졸-2-일)-5-브로모피리딘

39> $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.60(t, 1H), 7.97(s, 2H), 7.87(s, 2H)

40> **실시예 1 : (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 10)**

41> (R)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올 37g을 1-메틸-2-피롤리돈 150ml에 녹이고 실온에서 (1-메틸테트라졸-5-일)-5-브로모피리딘 19.7g, 리튬클로라이드 10.44g와 디클로로비스트리페닐포스핀팔라듐(II) 2.9g을 각각 가한 후 4시간동안 120℃에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 가한 다음 에틸아세테이트로 추출하고, 추출된 유기층은 소금물로 세척한 후 탈수, 여과 및 감압 농축한 다음 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 8g(26%)을 얻었다.

42> $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ 8.90(s, 1H), 8.18(m, 2H), 7.70(m, 2H), 7.49(dd, 1H), 5.25(t, 1H), 4.74(m, 1H), 4.46(s, 3H), 4.14(t, 1H), 3.88(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.58(m, 1H)

13> **실시예 2 : (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 16)**

14> 출발물질로 (1-메틸테트라졸-5-일)-5-브로모피리딘 대신 2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)-5-브로모 피리딘을 14.3g을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 6.6g (30%) 을 얻었다.

15> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.93(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.71(m, 2H), 7.50(dd, 1H), 5.25(t, 1H), 4.74(m, 1H), 4.14(t, 1H), 3.89(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.59(m, 1H), 2.64(s, 3H)

16> **실시예 3 (R)-3-(4-(2-([1,2,4]트리아졸-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 17)**

17> 출발물질로 (1-메틸테트라졸-5-일)-5-브로모피리딘 대신 2-([1,2,4]트리아졸-1-일)-5-브로모 피리딘을 200mg을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 150mg(48%)을 얻었다.

18> **실시예 4 : (R)-3-(4-(4-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 21)**

19> 출발물질로 (1-메틸테트라졸-5-일)-5-브로모피리딘 대신 4-(4,5-디메틸옥사

줄-2-일)브로모페닐을 1g을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 780mg(76%)을 얻었다.

50> ^1H NMR(DMSO- d_6) 7.96(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.63(m, 4H), 7.44(dd, 1H), 5.23(t, 1H), 4.72(m, 1H), 4.12(t, 1H), 3.87(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.56(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.10(s, 3H)

51> **실시예 5 (R)-3-(4-(2-([1,2,3]트리아졸-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록시메틸옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 24)**

52> 출발물질로 (1-메틸테트라졸-5-일)-5-브로모피리딘 대신 2-([1,2,3]트리아졸-1-일)-5-브로모피리딘을 2g을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 1.2g 을 얻었다.

53> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.88(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.01(s, 1H), 7.70(m, 2H), 7.51(dd, 1H), 5.26(t, 1H), 4.75(m, 1H), 4.14(t, 1H), 3.90(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.58(m, 1H)

54> **실시예 6 (R)-3-(4-(2-([1,2,3]트리아졸-2-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 29)**

55> 출발물질로 (1-메틸테트라졸-5-일)-5-브로모피리딘 대신 2-([1,2,3]트리아졸

-2-일)-5-브로모피리딘을 1g을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 0.7g 을 얻었다.

56> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.74(s, 1H), 8.25(dd, 1H), 8.23(s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.69(m, 3H), 7.49(dd, 1H), 5.24(t, 1H), 4.75(m, 1H), 4.14(t, 1H), 3.89(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.59(m, 1H)

57> **실시예 7 : (R)-3-(4-(4-(4-시아노메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 32)**

58> 출발물질로 (1-메틸테트라졸-5-일)-5-브로모피리딘 대신 4-(4-시아노메틸 사이아졸-2-일)브로모페닐을 1g을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 520mg을 얻었다.

59> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.04(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.65(m, 5H), 7.47(dd, 1H), 5.24(t, 1H), 4.74(m, 1H), 4.23(s, 2H), 4.13(t, 1H), 3.88(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.59(m, 1H)

50> **실시예 8 : (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3,5-디플로로페닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 38)**

51> 출발물질로 (R)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘

일]메탄올 대신 (R)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3,4-디플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

52> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.81(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.54(d, 2H), 5.25 (t, 1H), 4.77(m, 1H), 4.47(s, 3H), 4.13(t, 1H), 3.89(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.57 (m, 1H)

53> **실시예 9 :** (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3,4-디플로로페닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 39)

54> 출발물질로 (R)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3,4-디플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올과 2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)-5-브로모 피리딘을 사용하여 실시예 1과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

55> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.83(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.55(d, 2H), 5.25 (t, 1H), 4.77(m, 1H), 4.13(t, 1H), 3.89(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.59(m, 1H), 2.63 (s, 3H)

56> **실시예 10:** (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 12)

57> (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록시

메틸 옥사졸리딘-2-온(화합물 10) 4g을 디메틸포름아마이드 25ml에 녹이고 실온에서 1,3-디시클로헥실카보디이미드 3.34g과 BOC-글리신 2.36g, 4-디메틸아미노피리딘 0.2g을 가한 후 10시간동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 가한 다음 에틸아세테이트로 추출하고 추출된 유기층은 소금물로 세척한 후 탈수, 여과 및 감압 농축한 다음 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 감압농축 후 얻은 잔유물질을 메틸렌클로라이드 70ml에 녹이고 트리플로로아세트산 30ml을 가한 후 실온에서 2시간동안 교반하였다. 감압 농축후 잔유물을 에탄올과 에틸에테르로 세척한 후 감압 건조하여 표제 화합물 4.47g(76%)을 얻었다.

58> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.92(s, 1H), 8.19(s, 3H), 8.17(m, 2H), 7.77(t, 1H), 7.69(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.00(m, 1H), 4.46(m, 2H), 4.47(s, 3H), 4.24(t, 1H), 3.92(dd, 1H), 3.90(s, 2H)

59> **실시예 11: (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-발릴옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 20)**

70> 상기 실시예 10에서 사용한 BOC-글리신 대신에 BOC-발린을 사용하여 상기 실시예 10과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

71> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.92(s, 1H), 8.40(s, 3H), 8.21(m, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.63(dd, 1H), 4.47(s, 3H), 4.43(dd, 1H), 4.28

(t, 1H), 4.01(d, 1H), 3.93(dd, 1H), 2.14(m, 1H), 0.98(d, 3H), 0.95(d, 3H)

72> **실시예 12: (R)-3-(4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 22)**

73> (화합물 24)를 사용하여 상기 실시예 10과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

74> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.87(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.33(s, 3H), 8.29(d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.77(t, 1H), 7.76(t, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.47(dd, 1H), 5.02(m, 1H), 4.49(m, 2H), 4.23(t, 1H), 3.93(m, 3H)

75> **실시예 13 : (R)-3-(4-(4-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 23)**

76> (화합물 21)를 사용하여 상기 실시예 10과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

77> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.31(s, 3H), 7.97(d, 2H), 7.64(m, 4H), 7.45(dd, 1H), 5.01(m, 1H), 4.47(m, 2H), 4.25(t, 1H), 3.94(dd, 1H), 3.90(s, 2H)

78> **실시예 14 : (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-**

3-플로로페닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 27)

79> (화합물 16)를 사용하여 상기 실시예 10과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

30> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.96(s,1H), 8.31(s,3H), 8.22(s,2H), 7.76(t,1H), 7.66(dd,1H), 7.50(dd,1H), 5.04(m,1H), 4.50(m,2H), 4.25(t,1H), 3.94(dd,1H), 3.91(s,2H), 2.63(s,3H)

31> **실시예 15: (R)-3-(4-(4-(4-시아노메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 34)**

32> (화합물 32)를 사용하여 상기 실시예 10과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

33> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.25(s,3H), 8.03(d,2H), 7.68(m,5H), 7.44(dd,1H), 5.01(m,1H), 4.48(m,2H), 4.25(m,3H), 3.92(m,3H)

34> **실시예 16 :**

(R)-3-(4-(2-([1,2,3]트리아졸-2-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 35)

35> (화합물 29)를 사용하여 상기 실시예 10과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

36> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.78(s, 1H), 8.23(m, 2H), 8.22(s, 3H), 8.20(s, 1H), 8.12(d, 1H), 7.75(t, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.01(m, 1H), 4.49(m, 2H), 4.24(t, 1H), 3.92(dd, 1H), 3.89(s, 2H)

37> **실시예 17: (S)-[N-3-(4-(2-(2-옥소-4-글리실옥시메틸피롤리딘-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 1)**

38> **1. 제 1단계**

39> (S)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 1.8g을 1-메틸-2-피롤리돈 14ml에 녹이고 실온에서 2-(2-옥소-4-히드록시메틸피롤리딘-1-일)-5-브로모피리딘 1.03g, 리튬클로라이드 0.55g과 디클로로비스트리페닐포스핀팔라듐(II) 0.15g을 각각 가한 후 2시간동안 110℃에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 가한 다음 에틸아세테이트로 추출하고 추출된 유기층은 소금물로 세척한 후 탈수, 여과 및 감압 농축한 다음 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (S)-[N-3-(4-(2-(2-옥소-4-히드록시메틸피롤리딘-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 410mg(21%)을 얻었다.

40> **2. 제 2단계**

31> 상기 제 1단계에서 얻은 물질 50mg을 디메틸포름아마이드 2.3ml에 녹이고 실온에서 1,3-디시클로헥실카보디이미드 35mg과 BOC-글리신 25mg, 4-디메틸아미노피리딘 2.1mg을 가한 후 10시간동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 가한 다음 에틸아세테이트로 추출하고 추출된 유기층은 소금물로 세척한 후 탈수, 여과 및 감압 농축한 다음 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 감압농축 후 얻은 잔유물질을 메틸렌클로라이드 2ml에 녹이고 트리플로로아세트산 1ml을 가한 후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 감압 농축후 잔유물을 에탄올과 에틸에테르로 세척한 후 감압 건조하여 표제 화합물 140mg을 얻었다.

32> ¹H NMR(DMSO-d₆) 8.60(s, 1H), 8.40(d, 1H), 8.28(s, 3H), 8.25(m, 1H), 8.08(dd, 1H), 7.63(m, 2H), 7.42(dd, 1H), 4.76(m, 1H), 4.27(s, 2H), 4.16(q, 2H), 3.87(s, 2H), 3.80(m, 2H), 3.42(m, 2H), 2.62(m, 1H), 2.11(m, 1H), 1.83(s, 3H)

33> **실시예 18** : (S)-[N-3-(4-(2-(4-글리실옥시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 2)

34> 출발물질로 2-(2-옥소-4-히드록시메틸피롤리딘-1-일)-5-브로모피리딘 대신 2-(4-히드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-5-브로모피리딘을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

35> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.96(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.22(m, 6H), 7.74(t, 1H), 7.68
(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.42(s, 2H), 4.78(m, 1H), 4.19(t, 1H), 3.91(s, 2H), 3.79
(dd, 1H), 3.43(m, 2H), 1.83(s, 3H)

36> 실시예 19 :

(S)-[N-3-(4-(2-(5-글리실옥시메틸이소옥사졸-3-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-
2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산의 제조 (화합물
3)

37> 출발물질로 2-(2-옥소-4-히드록시메틸피롤리딘-1-일)-5-브로모피리딘 대신
2-(5-히드록시메틸이소옥사졸)-5-브로모피리딘 을 첨가하는 것을 제외하고, 상기
실시예 17과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

38> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.89(s, 1H), 8.26(s, 3H), 8.12(m, 2H), 7.72(t, 1H), 7.64
(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.21(s, 1H), 5.49(s, 2H), 4.77(m, 1H), 4.17(t, 1H), 3.98
(s, 2H), 3.79(m, 1H), 3.43(m, 2H), 1.83(s, 3H)

39> 실시예 20 : (S)-[N-3-(4-(2-(2-옥소-3-글리실옥시피롤리딘-1-일)피리딘-
5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세
트산의 제조 (화합물 5)

10> 출발물질로 2-(2-옥소-4-히드록시메틸피롤리딘-1-일)-5-브로모피리딘 대신 2-(2-옥소-3-히드록시피롤리딘-1-일)-5-브로모피리딘을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

11> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.60(s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.28(s, 3H), 8.25(m, 1H), 8.05(d, 1H), 7.63(m, 2H), 7.42(dd, 1H), 5.78(t, 1H), 4.78(m, 1H), 4.16(q, 2H), 3.98(s, 2H), 3.85(m, 1H), 3.78(m, 1H), 3.43(m, 2H), 2.62(m, 1H), 2.12(m, 1H), 1.83(s, 3H)

12> **실시예 21 : (S)-[N-3-(4-(2-(5-글리실옥시메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로 아세트산의 제조 (화합물 6)**

13> 출발물질로 2-(2-옥소-4-히드록시메틸피롤리딘-1-일)-5-브로모피리딘 대신 2-(5-히드록시메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-5-브로모피리딘을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

14> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.95(s, 1H), 8.32(s, 3H), 8.21(m, 3H), 7.75(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.47(d, 1H), 5.67(s, 1H), 4.78(m, 1H), 4.18(t, 1H), 4.05(s, 2H), 3.80(m, 1H), 3.43(m, 2H), 1.83(s, 3H)

5> **실시예 22** : (S)-[N-3-(4-(2-(5-글리실옥시메틸-4,5-디히드로이소옥사졸-3-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 7)

6> 출발물질로 2-(2-옥소-4-히드록시메틸피롤리딘-1-일)-5-브로모피리딘 대신 2-(5-히드록시메틸-4,5-디히드로이소옥사졸-1-일)-5-브로모피리딘을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

7> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.81(s, 1H), 8.27(t, 1H), 8.24(s, 3H), 8.05(m, 2H), 7.69(m, 2H), 7.44(d, 1H) 5.04(m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.41(dd, 1H), 4.32(m, 1H), 4.17(t, 1H), 3.86(s, 2H), 3.77(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.44(m, 2H), 1.83(s, 3H)

8> **실시예 23** : (S)-[N-3-(4-(4-(4-글리실옥시메틸사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 30)

9> 출발물질로 2-(2-옥소-4-히드록시메틸피롤리딘-1-일)-5-브로모피리딘 대신 4-(4-히드록시메틸 사이아졸-2-일)-브로모페닐 을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

10> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.25(s, 3H), 8.00(d, 2H), 7.85(s, 1H), 7.69(m, 4H), 7.44(dd, 1H), 5.63(s, 2H), 4.76(m, 1H), 4.16(t, 1H), 3.93(s, 2H), 3.79(dd, 1H), 3.43

(m, 2H), 1.83(s, 3H)

11> **실시예 24: (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-**

5-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 4)

12> **1. 제 1단계**

13> (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록시
메틸 옥사졸리딘-2-온(화합물 10) 1g을 메틸렌 클로라이드 14mℓ에 녹이고 메탄술포
닐클로라이드 0.46g, 트리에틸아민 0.75mℓ를 실온에서 가하였다. 같은 온도에서 30
분간 교반한 후, 반응액을 물과 소금물로 세척하고 유기층을 탈수, 여과 감압농축
하여 (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-메탄술포닐
옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 1g(82%)을 얻었다.

14> **2. 제 2단계**

15> 상기 제 1단계에서 얻은 물질을 디메틸포름아미드 15mℓ에 녹이고 1,2,4-트리
아졸 300mg과 소듐하이드라이드(60%) 100mg을 실온에서 가한 후 2일동안 교반하였
다. 반응액에 에틸아세테이트를 가하고 유기층을 물과 소금물로 세척하였다. 유기
층을 탈수, 여과 감압농축하고 잔유물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의
화합물 400mg(43%)을 얻었다.

16> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.91(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.19(m, 2H), 7.74(t, 1H), 7.58
(dd, 1H), 7.42(dd, 1H), 5.13(m, 1H), 4.64(m, 2H), 4.46(s, 3H), 4.28(t, 1H), 3.99

(dd, 1H)

17> 실시예 25: (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-[1,2,3]트리아졸-2-일메틸 옥사졸리딘-2-온(화합물 8) 및 (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온(화합물 9)의 제조

18> 1,2,4-트리아졸 대신 1,2,3-트리아졸을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 24와 동일한 방법으로 반응하여 (화합물 8)과 (화합물 9)의 혼합물을 얻어, 컬럼크로마토그래피로 분리하였다.

19> (화합물 8) ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.90(s, 1H), 8.19(m, 2H), 7.82(s, 2H), 7.71(t, 1H), 7.59(dd, 1H) 7.41(dd, 1H), 5.22(m, 1H), 4.86(m, 2H), 4.46(s, 3H), 4.30(t, 1H), 3.98(dd, 1H)

20> (화합물 9) ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.90(s, 1H), 8.18(m, 3H), 7.75(s, 1H), 7.72(t, 1H), 7.59(dd, 1H) 7.42(dd, 1H), 5.22(m, 1H), 4.86(m, 2H), 4.46(s, 3H), 4.30(t, 1H), 3.98(dd, 1H)

21> 실시예 26 : (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 13)

22> 출발물질로 (화합물 16)과 1,2,3-트리아졸을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 24와 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물을 얻었다.

23> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.92(s, 1H), 8.20(s, 2H), 8.17(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.73(t, 1H), 7.61(dd, 1H) 7.43(dd, 1H), 5.18(m, 1H), 4.85(m, 2H), 4.29(t, 1H), 3.96(dd, 1H), 2.62(s, 3H)

24> 실시예 27 :

(R)-3-(4-(2-([1,2,4]트리아졸-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 14)

25> 출발물질로 (화합물 17)과 1,2,3-트리아졸을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 24와 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물을 얻었다.

26> ^1H NMR(DMSO- d_6) 9.40(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.32(s, 2H), 8.25(d, 1H), 8.17(s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.71(t, 1H), 7.60(dd, 1H) 7.42(dd, 1H), 5.18(m, 1H), 4.86(m, 2H), 4.29(t, 1H), 3.96(dd, 1H)

27> 실시예 28: (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-플로로메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 18)

28> (화합물 10) 100mg 을 메틸렌클로라이드 5ml에 녹이고 실온에서 디에틸아미

노설퍼트리플로라이드(DAST) 43mg과 트리에틸아민 0.078mℓ를 가한 후 24시간동안 교반하였다. 감압 농축후 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 75mg(75%)를 얻었다.

29> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.91(s, 1H), 8.19(m, 2H), 7.74(t, 1H), 7.66(dd, 1H) 7.49 (dd, 1H), 5.06(m, 1H), 4.89(m, 2H), 4.46(s, 3H), 4.23(t, 1H), 3.95(dd, 1H)

30> **실시예 29 : (S)-3-(4-(2-(이미다졸-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-아미노메틸 옥사졸리딘-2-온 히드로클로라이드의 제조 (화합물 19)**

31> (S)-[N-3-(4-(2-(이미다졸-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 2.5g을 에탄올 3.4mℓ와 피리딘 30.6mℓ에 녹이고 실온에서 히드록실아민 2.36g을 가한 후 100℃에서 10시간 교반하였다. 반응액에 에틸아세테이트를 가한 후 유기층을 물과 소금물로 세척하였다. 유기층을 탈수, 여과 감압 농축하고 잔유물을 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 위 물질을 염산이 포화되어있는 테트라히드로퓨란용액에 녹이고 10분간 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 클로로포름, 메탄올, 에테르를 사용하여 재결정하여 표제화합물을 1g 얻었다.

32> **실시예 30 : (S)-[N-3-(4-(4-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드의 제조 (화합물 11)**

33> 출발물질로 (S)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘

일]메틸 아세트아마이드와 4-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)-브로모페닐을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

34> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.24(m, 1H), 7.96(m, 2H), 7.62(m, 4H), 7.45(dd, 1H), 4.78(m, 1H), 4.16(t, 1H), 3.79(dd, 1H), 3.41(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.83(s, 3H)

35> **실시예 31** : (S)-[N-3-(4-(2-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드의 제조 (화합물 15)

36> 출발물질로 (S)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드와 4-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)-5-브로모피리딘을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

37> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.81(s, 1H), 8.24(t, 1H), 8.07(m, 2H), 7.77(t, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.45(dd, 1H), 4.78(m, 1H), 4.18(t, 1H), 3.79(dd, 1H), 3.42(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.84(s, 3H)

38> **실시예 32** : (S)-[N-3-(4-(2-([1,2,3]트리아졸-2-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드의 제조 (화합물 25)

39> 출발물질로 (S)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘

일]메틸 아세트아마이드와 2-([1,2,3]트리아졸-2-일)-5-브로모피리딘을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

10> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.74(s,1H), 8.24(m,2H), 8.19(s,2H), 8.11(d,1H), 7.72(t,1H), 7.64(dd,1H), 7.45(dd,1H), 4.79(m,1H), 4.18(t,1H), 3.79(dd,1H), 3.43(m,2H), 1.84(s,3H)

11> **실시예 33** : (S)-[N-3-(4-(4-(4(S)-히드록시메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드의 제조 (화합물 26)

12> 출발물질로 (S)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드와 4-(4(S)-히드록시메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)-브로모페닐을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

13> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.23(t,1H), 7.91(d,2H), 7.62(m,4H), 7.42(dd,1H), 4.82(t,1H), 4.78(m,1H), 4.41(t,1H), 4.28(m,2H), 4.16(t,1H), 3.79(dd,1H), 3.61(m,1H), 3.48(m,1H), 3.43(m,2H), 1.84(s,3H)

14> **실시예 34** : (S)-[N-3-(4-(4-(4-시아노메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페

닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드의 제조 (화합물 31)

45> 출발물질로 (S)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘
일]메틸 아세트아마이드와 4-(4-시아노메틸 사이아졸-2-일)-브로모페닐을 첨가하는
것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

46> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.25(t, 1H), 8.00(d, 2H), 7.67(m, 4H), 7.44(dd, 1H), 4.79
(m, 1H), 4.23(s, 2H), 4.14(t, 1H), 3.79(dd, 1H), 3.43(m, 2H), 1.83(s, 3H)

47> **실시예 35 : (R)-3-(4-(4-(4-히드록시메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페
닐)-5-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 36)**

48> 출발물질로 (R)-3-(4-트리메틸스테닐-3-플로로페닐)-5-[1,2,3]트리아졸-1-일
옥사졸리딘-2-온 과 4-(4-히드록시메틸 사이아졸-2-일)-브로모페닐을 첨가하는 것
을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

49> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.16(s, 1H), 8.00(d, 2H), 7.75(s, 1H), 7.64(dd, 2H), 7.62
(t, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.48(s, 1H), 7.36(dd, 1H), 5.40(t, 1H), 5.18(m, 1H), 4.85
(d, 2H), 4.62(d, 2H), 4.28(t, 1H), 3.95(dd, 1H)

50> **실시예 36 : (R)-3-(4-(4-(4-글리실옥시메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로
페닐)-5-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조**

(화합물 37)

51> 출발물질로 (R)-3-(4-(4-(4-히드록시메틸
사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온
을 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 10과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻
었다.

52> $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ 8.29(s, 3H), 8.17(s, 1H), 8.00(d, 2H), 7.85(s, 1H), 7.75
(s, 1H), 7.69(dd, 2H), 7.67(t, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.43(dd, 1H), 5.36(s, 2H), 5.19
(m, 1H), 4.86(d, 2H), 4.28(t, 1H), 4.28(t, 1H)

53> **실시예 37: (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-
5-메톡시메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 33)**

54> 상기 실시예 24의 제 2단계에서 합성된 (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)
피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-메탄술포닐옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 400mg을 메탄
올 10ml에 녹이고 소듐메톡사이드 90mg을 실온에서 가하였다. 하루동안 실온에서
교반한 후 에틸아세테이트를 가한 후 유기층을 물과 소금물로 세척하였다. 유기층
을 탈수, 여과 감압농축하여 얻은 잔유물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제
화합물 200mg(58%)을 얻었다.

55> $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.90(s, 1H), 8.29(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.58

(t, 1H), 7.38(dd, 1H), 4.80(m, 1H), 4.45(s, 3H), 4.08(t, 1H), 3.96(dd, 1H), 3.67(m, 2H), 3.43(s, 3H)

56> **실시예 38: (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-N,N-디메틸아미노메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 40)**

57> 상기 실시예 24의 제 2단계에서 합성된 (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-메탄술포닐옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 100mg을 디메틸포름아미드 5ml에 녹이고 디메틸아민 하이드로클로라이드 30mg을 실온에서 가하였다. 60℃에서 30시간동안 교반한 후 에틸아세테이트를 가한 후 유기층을 물과 소금물로 세척하였다. 유기층을 탈수, 여과 감압농축하여 얻은 잔유물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 70mg(76%)을 얻었다.

58> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.91(s, 1H), 8.19(m, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 4.98(m, 1H), 4.63(s, 3H), 4.27(m, 3H), 3.94(dd, 1H), 2.79(s, 3H), 2.74(s, 3H)

59> **실시예 39: (S)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-N-메틸아미노메틸 옥사졸리딘-2-온의 제조 (화합물 41)**

50> 상기 실시예 24의 제 1단계에서 합성된 (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-메탄술포닐옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 200mg을 디메

틸포름아미드 7ml에 녹이고 메틸아민 하이드로클로라이드 100mg과 포타슘카보네이트 240mg을 실온에서 가하였다. 80℃에서 30시간동안 교반한 후 에틸아세테이트를 가한 후 유기층을 물과 소금물로 세척하였다. 유기층을 탈수, 여과 감압농축하여 얻은 잔유물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 80mg(45%)을 얻었다.

51> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.91(s, 1H), 8.18(m, 2H), 7.73(t, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.17(m, 1H), 4.94(m, 1H), 4.46(s, 3H), 4.25(m, 3H), 3.85(dd, 1H), 2.49(d, 3H)

52> **실시예 40:** (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 42)

53> 상기 실시예 10에서 사용한 BOC-글리신 대신에 BOC-L-알라닌을 사용하여 상기 실시예 10과 동일한 방법으로 표제화합물을 얻었다.

54> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.91(s, 1H), 8.42(s, 3H), 8.20(m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.61(dd, 1H), 4.46(s, 3H), 4.41(dd, 1H), 4.26(t, 1H), 4.18(m, 1H), 3.96(dd, 1H), 1.36(d, 3H)

55> **실시예 41:** (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-발릴옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드의 제조 (화합물 43)

56> 상기 실시예 11에서 합성된 (화합물 20) 500mg을 물에 녹인 후 탄산수소나트륨 수용액을 가해 pH를 5로 맞추었다. 수층을 에틸아세테이트로 추출한 후 유기층에 염산이 포화되어있는 에테르 용액을 천천히 가하였다. 생성된 고체를 여과하고 감압건조하여 표제 화합물 200mg(46%)을 얻었다.

57> ¹H NMR(DMSO-d₆) 8.92(s, 1H), 8.54(bs, 3H), 8.20(m, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 4.58(dd, 1H), 4.46(s, 3H), 4.41(dd, 1H), 4.26(t, 1H), 3.95(m, 2H), 2.17(m, 1H), 0.97(d, 3H), 0.94(d, 3H)

58> **실시예 42:** (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드 (화합물 44)

59> (화합물 42)을 사용하여 상기 실시예 41과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

70> ¹H NMR(DMSO-d₆) 8.92(s, 1H), 8.52(bs, 3H), 8.20(m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.60(dd, 1H), 4.46(s, 3H), 4.41(dd, 1H), 4.26(t, 1H), 4.18(m, 1H), 4.00(dd, 1H), 1.37(d, 3H)

71> **실시예 43:** (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드 (화합물 45)

72> (화합물 12)를 사용하여 상기 실시예 41과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

73> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.91(s, 1H), 8.48(bs, 3H), 8.18(m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.65
(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.03(m, 1H), 4.48(m, 2H), 4.46(s, 3H), 4.24(t, 1H), 3.99
(dd, 1H), 3.86(m, 2H)

74> **실시예 44** : (S)-[N-3-(4-(4-(4-히드록시메틸사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드의 제조 (화합물 28)

75> 출발물질로 (S)-[N-3-(4-트리메틸스테닐-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드와 4-(4-히드록시메틸사이아졸-2-일)-브로모브로모를 첨가하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

76> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.24(t, 1H), 7.98(d, 2H), 7.65(m, 2H), 7.59(m, 2H), 7.43
(s, 1H), 7.41(dd, 1H), 5.40(t, 1H), 4.79(m, 1H), 4.63(d, 2H), 4.16(t, 1H), 3.79
(dd, 1H), 3.43(m, 2H), 1.84(s, 3H)

77> **실시예 45**: (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-프롤리닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산 (화합물 46)

78> 상기 실시예 10에서 사용한 BOC-글리신 대신에 BOC-L-프롤린을 사용하여 상

기 실시예 10과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

79> ^1H NMR(DMSO- d_6) 9.25(bs, 2H), 8.91(s, 1H), 8.20(m, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65
(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.57(dd, 1H), 4.45(s, 3H), 4.41(dd, 1H), 4.26
(t, 1H), 3.96(dd, 1H), 3.23(m, 2H), 2.21(m, 1H), 1.92(m, 3H)

30> **실시예 46:** (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-
5-(L-프롤리닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드 (화합물 47)

31> (화합물 46)을 사용하여 상기 실시예 41과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻
었다.

32> ^1H NMR(DMSO- d_6) 9.11(bs, 2H), 8.91(s, 1H), 8.20(m, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65
(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.55(dd, 1H), 4.46(s, 3H), 4.41(dd, 1H), 4.25
(t, 1H), 4.01(dd, 1H), 3.36(m, 2H), 2.07(m, 1H), 1.89(m, 3H)

33> **실시예 47 :** (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-
3-플로로페닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드 (화합물 48)

34> (화합물 27)을 사용하여 상기 실시예 41과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻
었다.

35> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.92(s, 1H), 8.48(s, 3H), 8.21(s, 2H), 7.76(t, 1H), 7.66
(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 4.47(m, 2H), 4.23(t, 1H), 3.94(m, 1H), 3.84
(d, 2H), 2.62(s, 3H)

36> **실시예 48: (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-
5-(β -알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산 (화합물 49)**

37> 상기 실시예 10 에서 사용한 BOC-글리신 대신에 BOC- β -알라닌을 사용하여
상기 실시예 10과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

38> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.91(s, 1H), 8.20(m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.73(bs, 3H), 7.68
(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.02(m, 1H), 4.46(s, 3H), 4.36(m, 2H), 4.26(t, 1H), 3.93
(dd, 1H), 3.02(m, 2H), 2.70(t, 2H)

39> **실시예 49: (R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-
5-(β -알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드 (화합물 50)**

40> (화합물 49)을 사용하여 상기 실시예 41과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻
었다.

41> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.91(s, 1H), 8.22(m, 2H), 8.11(bs, 3H), 7.76(t, 1H), 7.65

(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.02(m, 1H), 4.46(s, 3H), 4.36(m, 2H), 4.23(t, 1H), 3.95(m, 1H), 3.00(m, 2H), 2.74(t, 2H)

2> **실시예 50** : (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 51)

3> (화합물 16)과 BOC-L-알라닌을 사용하여 상기 실시예 10과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

4> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.93(s, 1H), 8.39(bs, 3H), 8.21(s, 2H), 7.76(t, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 4.61(dd, 1H), 4.40(dd, 1H), 4.28(t, 1H), 4.18(dd, 1H), 3.95(dd, 1H), 2.62(s, 3H), 1.36(d, 3H)

5> **실시예 51** : (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드 (화합물 52)

6> (화합물 51)을 사용하여 상기 실시예 41과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

7> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.93(s, 1H), 8.61(bs, 3H), 8.21(s, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65

(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.58(dd, 1H), 4.39(dd, 1H), 4.25(t, 1H), 4.12(m, 1H), 4.00(dd, 1H), 2.62(s, 3H), 1.36(d, 3H)

98> **실시예 52** : (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-발릴옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 53)

99> (화합물 16)과 BOC-L-발린을 사용하여 상기 실시예 10과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

100> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.93(s, 1H), 8.40(bs, 3H), 8.21(s, 2H), 7.75(t, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 4.62(dd, 1H), 4.40(dd, 1H), 4.26(t, 1H), 3.99(d, 1H), 3.92(dd, 1H), 2.62(s, 3H), 2.12(m, 1H), 0.97(d, 3H), 0.94(d, 3H)

101> **실시예 53** : (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-발릴옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드의 제조 (화합물 54)

102> (화합물 53)을 사용하여 상기 실시예 41과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

103> ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.93(s, 1H), 8.60(bs, 3H), 8.21(s, 2H), 7.75(t, 1H), 7.67

(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 4.58(dd, 1H), 4.42(dd, 1H), 4.26(t, 1H), 3.92(m, 1H), 2.62(s, 3H), 2.12(m, 1H), 0.97(d, 3H), 0.94(d, 3H)

14> **실시예 54** : (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-프롤리닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조 (화합물 55)

15> (화합물 16)과 BOC-L-프롤린을 사용하여 상기 실시예 10과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

16> ^1H NMR(DMSO- d_6) 9.20(bs, 2H), 8.93(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.77(t, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.50(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 4.59(dd, 1H), 4.43(m, 2H), 4.26(t, 1H), 3.96(dd, 1H), 3.21(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.21(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.89(m, 2H)

17> **실시예 55** : (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-프롤리닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드의 제조 (화합물 56)

18> (화합물 55)을 사용하여 상기 실시예 41과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

19> ^1H NMR(DMSO- d_6) 9.18(bs, 2H), 8.93(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65

(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.57(dd, 1H), 4.43(m, 2H), 4.26(t, 1H), 4.00
(dd, 1H), 3.21(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.21(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.89(m, 2H)

10> **실시예 56** : (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-
3-플로로페닐)-5-(β-알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산의 제조
(화합물 57)

11> (화합물 16)과 BOC-β-알라닌을 사용하여 상기 실시예 10과 같은 방법으로
표제 화합물을 얻었다.

12> ¹H NMR(DMSO-d₆) 8.92(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.88(bs, 3H), 7.76(t, 1H), 7.68
(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.02(m, 1H), 4.36(m, 2H), 4.25(t, 1H), 3.94(dd, 1H), 3.03
(m, 2H), 2.70(t, 2H), 2.62(s, 3H)

13> **실시예 57** : (R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-
3-플로로페닐)-5-(β-알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드의 제조
(화합물 58)

14> (화합물 57)을 사용하여 상기 실시예 41과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻
었다.

15> ¹H NMR(DMSO-d₆) 8.92(s, 1H), 8.21(s, 2H), 8.08(bs, 3H), 7.76(t, 1H), 7.68

16> 실시예 58 :

17> 1. 제 1단계

¹H NMR(DMSO-d₆) 8.90(s, 1H), 8.18(m, 2H), 7.74(t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.49

82-61

20>

2. 제 2단계

21>

상기 제 1단계에서 얻은 화합물(0.7g)을 30ml의 메틸렌클로라이드에 녹이고 트리플로로아세트산 15ml를 가한 후 1시간동안 실온에서 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 잔유물을 에탄올과 에틸에테르를 사용하여 결정화 하였다.

22>

위에서 얻은 결정을 메탄올과 클로로포름 혼합용매에 녹이고 소듐메톡사이드 3.4ml(0.5M 메탄올용액)를 실온에서 가한 후 10시간 동안 교반하였다. 반응액을 농축한 후 에틸에테르를 사용하여 잔유물을 결정화하고 여과하여 표제 화합물을 300 mg을 얻었다.

23>

^1H NMR(DMSO- d_6) 8.27(s, 1H), 7.56(dd, 2H), 7.06(m, 2H), 6.90(m, 1H), 4.79(m, 1H), 4.63(s, 3H), 3.90(m, 4H)

24>

실시예 59 : (R)-[3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 디소듐포스페이트의 제조 (화합물 60)

25>

(화합물 16)을 사용하여 상기 실시예 58과 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

26>

^1H NMR(DMSO- d_6) 8.33(s, 1H), 7.65(dd, 2H), 7.17(m, 2H), 6.90(m, 1H), 4.79(m, 1H), 4.63(s, 3H), 3.94(t, 1H), 3.78(m, 3H)

27> **실험예 1 : 시험관내 항균활성 측정**

28> 본 발명에 의한 옥사졸리디논 유도체의 항균력을 알아보기 위하여, 문헌
(*Chemotherapy*, 29(1), 76, (1981))에 기재된 한천희석법(agar dilution)을 이용
하여 메티실린에 내성을 가지는 스태필로코커스 아우레우스(MRSA, methicillin
resistant *Staphylococcus aureus*)와 반코마이신에 내성을 가지는 엔테로코카이
(VRE, vancomycin resistant *Enterococci*)에 대한 항균력을 최소발육저지농도
(MIC₅₀, µg/ml)로 나타내었다.

29> 대조물질로는 파마시아 앤 업존의 지복스(화학식 3) 화합물을 사용하여 항균
활성을 비교하였다.

30> 결과는 표 2에 나타내었다.

【표 2】

31>

| 화합물 | 최소발육저지농도(MIC ₅₀ , µg/ml) | | 화합물 | 최소발육저지농도(MIC ₅₀ , µg/ml) | |
|-----|-------------------------------------|-------|-----|-------------------------------------|------|
| | MRSA | VRE | | MRSA | VRE |
| 지복스 | 2 | 2 | | | |
| 1 | 1 | 0.25 | 31 | 0.5 | 0.5 |
| 2 | 0.5 | 0.125 | 32 | 0.5 | 1 |
| 3 | 0.25 | 0.25 | 33 | 2 | 2 |
| 4 | 2 | 2 | 34 | 1 | 1 |
| 5 | 0.5 | 0.25 | 35 | 1 | 1 |
| 6 | NA | NA | 36 | 0.5 | 0.5 |
| 7 | 0.5 | 0.5 | 37 | 0.5 | 0.5 |
| 8 | 16 | 16 | 38 | 0.5 | 1 |
| 9 | 0.25 | .125 | 39 | 1 | 1 |
| 10 | 0.5 | 0.25 | 40 | 4 | 8 |
| 11 | 0.5 | 0.25 | 41 | 4 | 8 |
| 12 | 0.5 | 0.25 | 42 | 0.5 | 0.25 |
| 13 | 0.25 | 0.25 | 43 | 0.5 | 0.25 |
| 14 | 0.25 | 0.25 | 44 | 0.5 | 0.25 |
| 15 | 1 | 1 | 45 | 0.5 | 0.25 |
| 16 | 0.5 | 1 | 46 | 0.5 | 0.25 |
| 17 | 1 | 1 | 47 | 0.5 | 0.25 |
| 18 | 1 | 2 | 48 | 0.5 | 1 |
| 19 | 32 | 32 | 49 | 0.5 | 0.25 |

| | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|----|-----|------|
| 20 | 0.5 | 0.25 | 50 | 0.5 | 0.25 |
| 21 | 1 | 1 | 51 | 0.5 | 1 |
| 22 | 1 | 1 | 52 | 0.5 | 1 |
| 23 | 2 | 2 | 53 | 0.5 | 1 |
| 24 | 0.5 | 0.5 | 54 | 0.5 | 1 |
| 25 | 0.25 | 0.125 | 55 | 0.5 | 1 |
| 26 | 0.5 | 0.5 | 56 | 0.5 | 1 |
| 27 | 0.5 | 1 | 57 | 0.5 | 1 |
| 28 | 0.5 | 0.5 | 58 | 0.5 | 1 |
| 29 | 0.5 | 1 | 59 | 0.5 | 0.25 |
| 30 | 0.5 | 0.5 | 60 | 0.5 | 1 |
| NA : 측정안함 (Not determined) MRSA : 메티실린에 내성을 가지는 스타필로코커스 아우레우스 (methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>) VRE : 반코마이신에 내성을 가지는 엔테로코카이 (vancomycin resistant <i>Enterococci</i>) | | | | | |

32> 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 옥사졸리디논 유도체들은 대조물질인 지복스에 비하여 훨씬 낮은 농도에서 기존 항생제에 내성을 갖는 스타필로코커스 아우레우스와 엔테로코카이에 대해 강한 항균력을 나타내었다.

33> 따라서, 본 발명의 화합물은 항생제로 유용하게 사용될 수 있다.

34> 실험예 2 : 용해도 측정

35> 본 발명의 옥사졸리디논 유도체들의 용해도를 알아보기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다.

36> 증류수 200 μ l에 상기 실시예에서 제조한 옥사졸리디논 유도체 2mg을 가한 후, 실온에서 약 2분간 교반 용해한 후 부유물이나 용액의 탁도를 눈으로 확인하였다.

37> 유도체가 완전히 용해되지 않을 경우 증류수 50 μ l를 추가로 가한 후 상기와 같은 방법으로 측정하여 투명용액이 되는 점을 구하였다.

38> 최초 유도체 2mg을 가했을 때 유도체가 완전 용해되어 투명용액일 경우 추가 2mg의 유도체를 첨가한 후 같은 방법으로 용액상태를 확인하고 최대 5회까지 유도체를 첨가하여 용해도를 구하였다. 상기와 같은 방법으로 3회 재측정하여 그 평균값을 구하였다.

39> 결과는 표 3에 나타내었다.

【표 3】

40>

| 화합물 | 용해도 | 화합물 | 용해도 |
|-----|---------------|-----|------------|
| 지복스 | 3 mg/ml | | |
| 10 | 10 μ g/ml | 49 | 2.6 mg/ml |
| 12 | 28 mg/ml | 50 | 20.4 mg/ml |
| 16 | 20 μ g/ml | 51 | >50 mg/ml |
| 20 | 4.7 mg/ml | 52 | >50 mg/ml |
| 27 | >50 mg/ml | 53 | 30.3 mg/ml |
| 42 | >50 mg/ml | 54 | 2.9 mg/ml |
| 43 | 4.2 mg/ml | 55 | 7.2 mg/ml |
| 44 | >50 mg/ml | 56 | >50 mg/ml |
| 45 | 12 mg/ml | 57 | >50 mg/ml |
| 46 | <1.63 mg/ml | 58 | 5.5 mg/ml |
| 47 | 2 mg/ml | 59 | >50 mg/ml |
| 48 | >50 mg/ml | 60 | >50 mg/ml |

41> 표 3에 나타난 바와 같이, 본 발명의 옥사졸리디논 유도체들 중 프로드럭화한 물질(화합물 42, >50mg/ml)은 대조군인 지복스(3mg/ml)와 프로드럭의 원체(화합물 10, 10 μ g/ml)에 비해 물에 대한 용해도가 크게 개선됨을 알 수 있다.

42> 따라서, 본 발명의 옥사졸리디논 유도체는 경구제제의 경우 흡수를 개선할

수 있으며, 주사제의 경우는 다양한 제제화가 가능할 것으로 사료된다.

13> **실험예 3 : 마우스에 대한 경구투여 급성독성 실험**

14> 본 발명에 의한 화합물의 급성 독성을 알아보기 위하여 하기와 같은 실험을
수행하였다.

15> 화합물 10, 12, 16, 17, 20, 22, 24 및 27을 각각 200mg씩 1%의 히드록시프로필메틸셀룰로스 배산체를 조제하여 5주령의 웅성 ICR계 마우스($20g \pm 2g$) 5마리에 1g/10ml/kg으로 경구투여하고, 2주간 사망율, 체중, 임상증상 등을 관찰하여 최소치사량(MLD, mg/kg)을 조사하였다.

16> 대조물질로는 파마시아 앤 업존의 지복스(화학식 3) 화합물을 사용하였다.

17> 결과는 표 4에 나타내었다.

【표 4】

| | | |
|-----|-----|-------------------|
| 18> | 화합물 | 최소치사량(MLD, mg/kg) |
| | 지복스 | >1000 |
| | 10 | >1000 |
| | 12 | >1000 |
| | 16 | >1000 |
| | 17 | >1000 |
| | 20 | >1000 |
| | 22 | >1000 |
| | 24 | >1000 |
| | 27 | >1000 |

19> 경구투여 급성독성시험 결과, 상기 조제한 본 발명에 의한 시험 물질을 투여한 모든 마우스에서 특기할만한 임상증상은 없었고 폐사된 동물도 없었으며, 또한

체중변화, 혈액검사, 혈액생화학검사, 부검소견 등에서도 독성변화는 관찰되지 않았다.

50> 표 3에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 항균효과가 뛰어날 뿐만 아니라 경구투여 최소치사량(LD₅₀) 1g/kg 이상으로 안전한 물질로 판단되었다.

51> 하기에 본 발명의 조성물을 위한 제제예를 예시한다.

52> **제제예 : 약학적 제제의 제조**

53> 1. 산제의 제조

54> 옥사졸리디논 유도체 2g

55> 유당 1g

56> 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

57> 2. 정제의 제조

58> 옥사졸리디논 유도체 500mg

59> 옥수수전분 100mg

50> 유 당 100mg

51> 스테아린산 마그네슘 2mg

52> 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

53> 3. 캡슐제의 제조

54> 옥사졸리디논 유도체 500mg

55> 옥수수전분 100mg

56> 유 당 100mg

57> 스테아린산 마그네슘 2mg

58> 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

59> 4. 주사액제의 제조

70> 옥사졸리디논 유도체 500mg

71> 시트레이트 완충액 pH 3.5 로 유지

72> 텍스트로스 등장

73> 멸균처리된 20ml 주사용 바이알에 옥사졸리디논 유도체와 시트레이트 나트륨, 시트릭산과 텍스트로스를 충전한 후 알미늄캡을 사용하여 밀봉하였다. 사용시 주사용 증류수를 이용하여 위의 혼합물을 용해시킨 후 적당한 부피의 주사용 증류수액에 희석하여 제조하였다.

【발명의 효과】

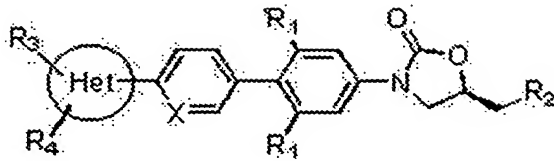
- 74> 본 발명의 옥사졸리디논 유도체는 내성균에 대한 항균 스펙트럼이 넓고, 독성이 낮으며, 옥사졸리디논 유도체중 히드록시기를 포함하는 화합물은 아미노산 또는 포스페이트를 이용하여 프로드럭화한 경우 물에 대한 용해도가 매우 우수하다.
- 75> 또한, 본 발명의 옥사졸리디논 유도체는 기존 항생제에 내성을 가지는 스타필로코카이, 엔테로코카이, 스트렙토코카이와 같은 그람양성 호기성 박테리아 뿐만 아니라, 박테로이데스 종, 클로스티리디아 종과 같은 혐기성 미생물과 마이코박테리움 투베르쿨로시스, 마이코박테리움 아비움 등의 마이코박테리움 종과 같은 항산성 미생물들을 포함한 각종 사람 및 동물 병원균에 강한 항균효과를 나타낸다.
- 76> 따라서, 본 발명의 조성물은 항생제로 유용하게 사용될 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

<화학식 1>



(X는 탄소 또는 질소이고,

R_1 , R_1' 은 각각 수소 또는 불소이고,

R_2 는 $-NR_5R_6$; $-OR_7$; 트리아졸 또는 불소이며,

R_5 와 R_6 는 서로 같거나 또는 다르며, 수소; $C_1 \sim C_4$ 의 알킬; 아세틸기이고,

R_7 은 수소; $C_1 \sim C_3$ 의 알킬; 아실화된 아미노산; 알킬포스페이트; 포스페이트

금속염이다.

상기 R_7 이 아실화된 아미노산인 경우 아미노산은 알라닌, 글리신, 프롤린, 이소루이신, 루이신, 페닐알라닌, β -알라닌, 발린이다.

Het는 헤테로고리 또는 헤테로아로마틱고리로서, 피롤, 퓨란, 피페라진, 피페리딘, 이미다졸, 1,2,4-트리아졸, 1,2,3-트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 피롤리딘,

옥사졸, 이소옥사졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피리미딘, 사이아졸 또는 피라진고리 이다.

R_3 와 R_4 는 서로 같거나 또는 다르며, 수소; 시아노기로 치환된 또는 치환되지 않은 $C_1 \sim C_4$ 의 알킬; $-(CH_2)_m-OR_7$ (이때 m 은 0~4의 정수이다); 케톤이다.)

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 상기 X는 질소인 것을 특징으로 하는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 3】

제 1항에 있어서, 상기 R_1 , R_1' 는 어느 하나가 수소이고 다른 하나가 불소인 것을 특징으로 하는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 4】

제 1항에 있어서, 상기 R_2 는 $-OR_7$ 이고, R_7 이 수소인 것을 특징으로 하는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 5】

제 1항에 있어서, 상기 R_2 는 $-OR_7$ 이고, R_7 는 아실화된 아미노산인 것을 특징으로 하는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 6】

제 5항에 있어서, 상기 아미노산은 알라닌, 글리신, 프롤린, 이소루이신, 루이신, 페닐알라닌, β -알라닌, 발린 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 7】

제 1항에 있어서, 상기 R_2 는 $-OR_7$ 이고, R_7 는 알킬포스페이트 또는 포스페이트 금속염인 것을 특징으로 하는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 8】

제 1항에 있어서, 상기 Het는 테트라졸 또는 옥사디아졸 중에서 선택된 것을 특징으로 하는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 9】

제 8항에 있어서, 상기 테트라졸 또는 옥사디아졸은 메틸로 모노치환된 것임을 특징으로 하는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 10】

제 1항에 있어서, 상기 R_3 및 R_4 는 어느 하나가 수소이고 다른 하나가 시아노기로 치환된 또는 치환되지 않은 $C_1 \sim C_4$ 의 알킬인 것을 특징으로 하는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 11】

제 1항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 염산, 브롬산, 황산, 인산, 구연산, 초산, 젖산, 말레인산, 우마린산, 글루콘산, 메탄술폰산, 글리콘산, 숙신산, 4-톨루엔술폰산, 트리플로로아세트산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산 또는 아스파르트산 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 12】

제 11항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 염산 또는 트리플로로아세트산 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약

학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 13】

제 1항에 있어서, 상기 화학식 1의 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염은

(S)-[N-3-(4-(2-(2-옥소-4-글리실옥시메틸피롤리딘-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산

(S)-[N-3-(4-(2-(4-글리실옥시메틸-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산

(S)-[N-3-(4-(2-(5-글리실옥시메틸이소옥사졸-3-일)피리딘-5-일)-3-플로로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로로페닐)-5-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온

(S)-[N-3-(4-(2-(2-옥소-3-글리실옥시피롤리딘-1-일)피리딘-5-일)-3-플로로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산

(S)-[N-3-(4-(2-(5-글리실옥시메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘-5-일)-3-플로로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산

(S)-[N-3-(4-(2-(5-글리실옥시메틸-4,5-디히드로이소옥사졸-3-일)피리딘-5-일)-3-플로로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세

트산

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-

[1,2,3]트리아졸-2-일메틸 옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-

[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록시

메틸 옥사졸리딘-2-온

(S)-[N-3-(4-(4-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥

사졸리딘일]메틸 아세트아마이드

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리실옥

시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-

5-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(2-[1,2,4]트리아졸-1-일피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-[1,2,3]트

리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온

(S)-[N-3-(4-(2-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소

-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-

5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(2-[1,2,4]트리아졸-1-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록시
메틸 옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-플로로메
틸 옥사졸리딘-2-온

(S)-3-(4-(2-이미다졸-1-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-아미노메틸 옥사
졸리딘-2-온 히드로클로라이드

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-발릴
옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(4-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-히드록시메틸
옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리실옥
시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(4-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-글리실옥시메틸
옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록시
메틸 옥사졸리딘-2-온

(S)-[N-3-(4-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-
5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드

(S)-[N-3-(4-(4-(4(S)-히드록시메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)페닐)-3-플로

로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(S)-[N-3-(4-(4-(4-히드록시메틸사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드

(R)-3-(4-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온

(S)-[N-3-(4-(4-(4-글리실옥시메틸사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드 트리플로로아세트산

(S)-[N-3-(4-(4-(4-시아노메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드

(R)-3-(4-(4-(4-시아노메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-메톡시메틸 옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(4-(4-시아노메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일 피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(4-(4-히드록시메틸 사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-

[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(4-(4-글리실옥시메틸사이아졸-2-일)페닐)-3-플로로페닐)-5-

[1,2,3]트리아졸-1-일메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3,5-디플로로페닐)-5-히드

록시메틸 옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3,5-디플로로페

닐)-5-히드록시메틸 옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-N,N-디메

틸아미노메틸 옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-N-메틸아

미노메틸 옥사졸리딘-2-온

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-알라

닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-발릴

옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-알라

닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-글리실옥

시메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-프롤

리닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-프롤

리닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-

5-글리실옥시메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(β-알라

닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(β-알라

닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-

5-(L-알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-

5-(L-알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-

5-(L-발릴옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-

5-(L-발릴옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-프롤리닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(L-프롤리닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(β-알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 트리플로로아세트산

(R)-3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-5-(β-알라닐옥시)메틸 옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드

(R)-[3-(4-(2-(1-메틸테트라졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 디소듐포스페이트

(R)-[3-(4-(2-(2-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-5-일)-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 디소듐포스페이트

인것을 특징으로 하는 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 14】

1) 히드록시메틸옥사졸리디논 유도체(Ⅱ)의 페닐기에 할로젠 원소를 도입하여 유도체(Ⅲ)을 제조하는 단계(제 1단계);

2) 상기 제 1단계에서 제조된 유도체(Ⅲ)을 스테닐화시켜 유도체(Ⅳ)를 얻는

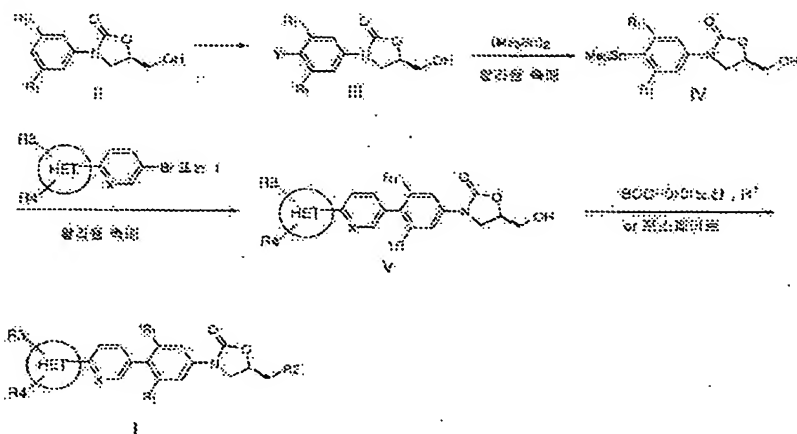
단계(제 2단계);

3) 유도체(IV)와 브롬 또는 요오드로 치환된 피리딘 또는 페닐 유도체를 반응시켜 피리딘 또는 페닐 고리를 포함하는 옥사졸리디논 유도체(V)를 얻는 단계(제 3단계); 및

4) 유도체(V)를 보호기로 보호된 아미노산 또는 포스페이트를 반응시킨 후, 산과 반응시켜 보호기를 제거하고 염(salt)화된 화학식 1의 화합물(I)을 얻는 단계(제 4단계)로 이루어지는,

하기 반응식 1로 표시되는 제 1항의 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법.

<반응식 1>



(상기 반응식에서 X, R₁, R₁', R₂, R₃, R₄는 화학식 1에서 정의한 바와 같으며,

Y는 할로젠 원소이다.)

【청구항 15】

제 14항에 있어서, 상기 제 1단계에서 할로겐 원소는 요오드인 것을 특징으로 하는 제 1항의 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법.

【청구항 16】

제 1항의 옥사졸리디논 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 하는 항생제용 약학 조성물.

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/003327

International filing date: 17 December 2004 (17.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2003-0093342
Filing date: 18 December 2003 (18.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 May 2005 (17.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse